

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Leqvio 284 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient de l'inclisiran sodique équivalent à 284 mg d'inclisiran dans 1,5 ml de solution.

Chaque ml contient de l'inclisiran sodique équivalent à 189 mg d'inclisiran.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est limpide, incolore à jaune pâle, et pratiquement sans particules.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Leqvio est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée, ou
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 284 mg d'inclisiran administrée en une seule injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois.

Oubli de dose

Si l'oubli remonte à moins de 3 mois, l'inclisiran doit être administré et les administrations doivent être poursuivies conformément au calendrier initial du patient.

Si l'oubli remonte à plus de 3 mois, un nouveau calendrier d'administration doit être mis en place : l'inclisiran doit être administré une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois.

En relais d'un traitement par anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9

L'inclisiran peut être administré immédiatement après la dernière dose d'un anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9. Pour maintenir la réduction du LDL-C, il est recommandé d'administrer l'inclisiran dans les 2 semaines suivant la dernière dose de l'anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9.

Populations particulières

Patients âgés (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'inclisiran doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2). Les données concernant l'administration d'inclisiran chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. L'inclisiran doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Voir rubrique 4.4 pour connaître les précautions à prendre en cas d'hémodialyse.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'inclisiran chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

L'inclisiran doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ; les sites d'injection alternatifs incluent le haut du bras et la cuisse. Le produit ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées.

Chaque dose de 284 mg est administrée en utilisant une seule seringue préremplie. Chaque seringue préremplie est à usage unique.

L'inclisiran doit être administré par un professionnel de santé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémodialyse

L'effet de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique de l'inclisiran n'a pas été étudié. Étant donné que l'inclisiran est éliminé par voie rénale, il ne faut pas réaliser d'hémodialyse pendant au moins 72 heures après l'administration d'inclisiran.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'inclisiran n'est pas un substrat des transporteurs de médicaments courants et, bien qu'aucune étude *in vitro* n'ait été menée, il ne devrait pas être un substrat du cytochrome P450. L'inclisiran n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P450 ou des transporteurs de médicaments courants. Par conséquent, l'inclisiran ne devrait pas avoir d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments. Sur la base des données limitées disponibles, aucune interaction cliniquement significative avec l'atorvastatine, la rosuvastatine ou les autres statines n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'inclisiran chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'inclisiran pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'inclisiran est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'inclisiran dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'inclisiran en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'inclisiran sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Leqvio n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les seuls effets indésirables associés à l'inclisiran étaient des effets indésirables au site d'injection (8,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (Tableau 1). Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients traités par inclisiran

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ¹	Fréquent
¹ Voir rubrique « Description d'effets indésirables particuliers »		

Description d'effets indésirables particuliers

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection sont survenues chez respectivement 8,2 % et 1,8 % des patients sous inclisiran et placebo dans les études pivots. La proportion de patients dans chaque groupe ayant arrêté leur traitement en raison de réactions au site d'injection était respectivement de 0,2 % et 0,0 %. Toutes ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée, transitoires et se sont résolues sans séquelles. Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées chez les patients traités par inclisiran étaient une réaction au site d'injection (3,1 %), une douleur au site d'injection (2,2 %), un érythème au site d'injection (1,6 %), et un rash au site d'injection (0,7 %).

Populations particulières

Patients âgés

Sur les 1 833 patients traités par l'inclisiran dans les études pivots, 981 (54 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 239 (13 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en terme de sécurité entre ces patients et les patients plus jeunes.

Immunogénicité

Dans les études pivots, une recherche d'anticorps anti-médicament a été réalisée chez 1 830 patients. Une positivité confirmée a été détectée chez 1,8 % (33/1 830) des patients avant l'administration et chez 4,9 % (90/1 830) des patients pendant les 18 mois de traitement par l'inclisiran. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des profils d'efficacité clinique, de sécurité ou pharmacodynamique d'inclisiran chez les patients testés positifs aux anticorps anti-inclisiran.

Valeurs de laboratoire

Dans les études cliniques de phase III, il y a eu des élévations plus fréquentes des taux sériques de transaminases hépatiques entre > 1 x la limite supérieure de la normale (LSN) et ≤ 3 x LSN chez les patients sous inclisiran (ALAT : 19,7 % et ASAT : 17,2 %) que chez les patients sous placebo (ALAT : 13,6 % et ASAT : 11,1 %). Ces élévations n'ont pas progressé pour dépasser le seuil cliniquement pertinent de 3 x LSN, étaient asymptomatiques et n'étaient pas associées à des effets indésirables ou à d'autres signes de dysfonctionnement hépatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable cliniquement pertinent n'a été observé chez les volontaires sains ayant reçu de l'inclisiran à des doses pouvant être jusqu'à trois fois supérieures à la dose thérapeutique. Aucun traitement spécifique n'est disponible en cas de surdosage d'inclisiran. En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des soins de support si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modifiant les lipides, autres agents modifiant les lipides, Code ATC : C10AX16

Mécanisme d'action

L'inclisiran est un hypocholestérolémiant constitué d'un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, conjugué sur le brin sens avec une N-acétyl-galactosamine (GalNAc) tri-antennaire pour faciliter son absorption par les hépatocytes. Dans les hépatocytes, l'inclisiran utilise le mécanisme d'interférence de l'ARN et dirige la dégradation catalytique de l'ARNm codant pour la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Ce phénomène augmente le recyclage des récepteurs du LDL-C et leur expression à la surface des hépatocytes, ce qui augmente l'absorption du LDL-C et diminue le taux de LDL-C dans la circulation.

Effets pharmacodynamiques

Après une administration sous-cutanée unique de 284 mg d'inclisiran, la réduction du LDL-C était apparente dans les 14 jours suivant l'injection. Des réductions moyennes du taux de LDL-C de 49 à 51 % ont été observées 30 à 60 jours après l'injection. Au jour 180, le taux de LDL-C était toujours réduit d'environ 53 %.

Efficacité et sécurité cliniques

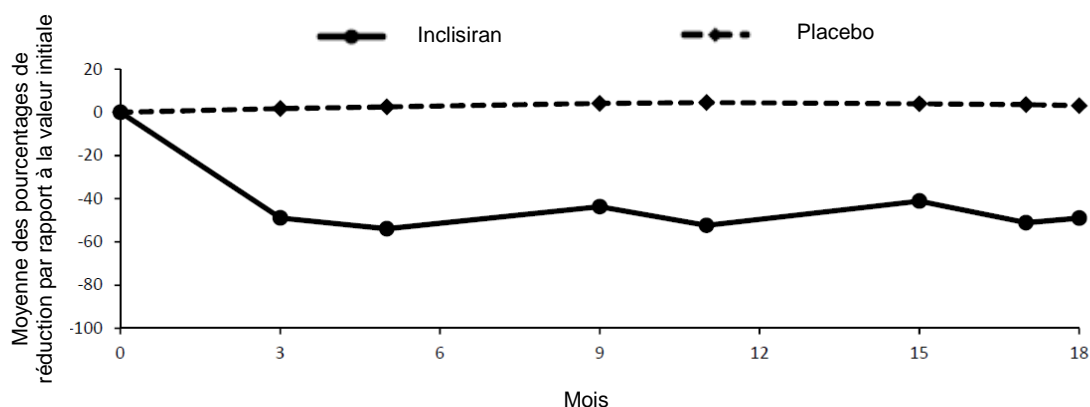
Dans les études cliniques et certaines publications, la dose de 284 mg d'inclisiran est équivalente et fait référence à 300 mg de sel de sodium d'inclisiran.

L'efficacité de l'inclisiran a été évaluée dans trois études de phase III chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVAS) (coronaropathie, maladie vasculaire cérébrale ou artériopathie périphérique), un risque équivalent à celui d'une MCVAS (diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale, ou risque de 20 % ou plus de faire dans les 10 ans un événement cardiovasculaire d'après le score de risque de Framingham ou équivalent) et/ou une hypercholestérolémie familiale (HF). Les patients étaient traités par une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, et nécessitaient une réduction supplémentaire du LDL-C (patients ne pouvant atteindre leur objectif thérapeutique). Environ 17 % des patients étaient intolérants aux statines. Les patients ont reçu des injections sous-cutanées de 284 mg d'inclisiran ou de placebo les jours 1, 90, 270 et 450. Les patients ont été suivis jusqu'au jour 540.

L'effet de l'inclisiran sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

Dans l'analyse groupée des études de phase III, l'administration sous-cutanée d'inclisiran a entraîné une réduction du LDL-C comprise entre 50 % et 55 % dès le jour 90 (Figure 1), qui s'est maintenue pendant le traitement à long terme. La réduction maximale du LDL-C a été atteinte au jour 150 après la seconde administration. Une augmentation faible mais statistiquement significative des réductions du LDL-C allant jusqu'à 65 % a été associée à des taux initiaux de LDL-C plus faibles (environ <2 mmol/l [77 mg/dl]), des taux initiaux de PCSK9 plus élevés, et des doses et une intensité plus élevées du traitement par statine.

Figure 1 Moyenne des pourcentages de réduction du LDL-C par rapport à la valeur initiale chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte et traités par l'inclisiran comparé au placebo (analyse groupée)



Nb. de patients	Mois							
Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

MCVAS et risque équivalent à celui d'une MCVAS

Deux études ont été conduites chez des patients présentant une MCVAS et un risque équivalent à celui d'une MCVAS (ORION-10 et ORION-11). Les patients étaient traités par une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, tel que l'ézétimibe, et nécessitaient une réduction supplémentaire du LDL-C. Etant donné que la baisse du LDL-C devrait améliorer les résultats de morbidité cardiovasculaire, les co-critères d'évaluation principaux dans chaque étude étaient la variation en pourcentage du LDL-C entre la valeur initiale et le jour 510 par rapport au placebo et la variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 pour estimer l'effet intégré sur le LDL-C au cours du temps.

ORION-10 était une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 18 mois, conduite chez 1 561 patients présentant une MCVAS.

L'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans (compris entre 35 et 90 ans), 60 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 31 % étaient des femmes, 86 % étaient blancs, 13 % étaient noirs, 1 % étaient asiatiques et 14 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Le taux initial moyen de LDL-C était de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Soixante-neuf pour cent (69 %) des patients étaient sous statines d'intensité élevée, 19 % étaient sous statines d'intensité moyenne, 1 % étaient sous statines d'intensité faible et 11 % n'étaient pas sous statine. Les statines les plus fréquemment administrées étaient l'atorvastatine et la rosuvastatine.

L'inclisiran a significativement réduit le LDL-C de 52 % (moyenne des pourcentages de réduction entre la valeur initiale et le jour 510) comparé au placebo (IC 95 % : -56 % ; -49 % ; $p < 0,0001$) (Tableau 2).

L'inclisiran a également significativement réduit la variation en pourcentage de LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 de 54 % comparé au placebo (IC 95 % : -56 % ; -51 % ; $p < 0,0001$). Les autres résultats figurent dans le Tableau 2.

Tableau 2 Moyenne des pourcentages de réduction par rapport à la valeur initiale et différence versus placebo pour les paramètres lipidiques au jour 510 dans l'étude ORION-10

Groupe de traitement	LDL-C	Cholestérol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valeur initiale moyenne en mg/dl**	105	181	134	94	122
Jour 510 (moyenne des pourcentages de réduction par rapport à la valeur initiale)					
Placebo (n = 780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n = 781)	-51	-34	-47	-45	-22
Différence versus placebo (moyenne des MC) (IC 95 %)	-52 (-56 ; -49)	-33 (-35 ; -31)	-47 (-50 ; -44)	-43 (-46 ; -41)	-26 (-29 ; -22)
*Au jour 540 ; variation médiane du pourcentage des valeurs de Lp(a)					
** Valeur initiale moyenne en nmol/l pour Lp (a)					

Au jour 510, l'objectif de LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) a été atteint par 84 % des patients sous inclisiran présentant une MCVAS contre 18 % des patients sous placebo.

Des réductions constantes et statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de la variation en pourcentage du LDL-C entre la valeur initiale et le jour 510 et de variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 ont été observées dans tous les sous-groupes, indépendamment des données démographiques à l'inclusion, des caractéristiques de la maladie à l'inclusion (incluant sexe, âge, indice de masse corporelle, origine ethnique et utilisation initiale de statine), des comorbidités et de la région géographique.

ORION-11 était une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée de 18 mois, ayant évalué 1 617 patients présentant une MCVAS ou un risque équivalent à celui d'une MCVAS. Plus de 75 % des patients recevaient un traitement de fond par statine d'intensité élevée, 87 % des patients présentaient une MCVAS et 13 % présentaient un risque équivalent à celui d'une MCVAS.

L'âge moyen à l'inclusion était de 65 ans (compris entre 20 et 88 ans), 55 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 28 % étaient des femmes, 98 % étaient blancs, 1 % étaient noirs, 1 % étaient asiatiques et 1 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Le taux initial moyen de LDL-C était de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Soixante-dix-huit pour cent (78 %) étaient sous statines d'intensité élevée, 16 % étaient sous statines d'intensité moyenne, 0,4 % étaient sous statines d'intensité faible et 5 % n'étaient pas sous statine. Les statines les plus fréquemment administrées étaient l'atorvastatine et la rosuvastatine.

L'inclisiran a significativement réduit le LDL-C de 50 % (moyenne des pourcentages de réduction entre la valeur initiale et le jour 510) comparé au placebo (IC 95 % : -53 % ; -47 % ; $p < 0,0001$) (Tableau 3).

L'inclisiran a également significativement réduit la variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 de 49 % comparé au placebo (IC 95 % : -52 % ; -47 % ; $p < 0,0001$). Les autres résultats figurent dans le Tableau 3.

Tableau 3 Moyenne des pourcentages de réduction par rapport à la valeur initiale et différence versus placebo pour les paramètres lipidiques au jour 510 dans l'étude ORION-11

Groupe de traitement	LDL-C	Cholestérol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valeur initiale moyenne en mg/dl**	105	185	136	96	107
Jour 510 (moyenne des pourcentages de réduction par rapport à la valeur initiale)					
Placebo (n = 807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n = 810)	-46	-28	-41	-38	-19
Différence versus placebo (moyenne des MC) (IC 95 %)	-50 (-53 ; -47)	-30 (-32 ; -28)	-43 (-46 ; -41)	-39 (-41 ; -37)	-19 (-21 ; -16)
*Au jour 540 ; variation médiane en pourcentage des valeurs de Lp(a)					
** Valeur initiale moyenne en nmol/l pour Lp (a)					

Au jour 510, l'objectif de LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dm) a été atteint par 82 % des patients sous inclisiran présentant une MCVAS contre 16 % des patients sous placebo. Chez les patients présentant un risque équivalent à celui d'une MCVAS, l'objectif de LDL-C de <2,6 mmol/l (100 mg/dl) a été atteint par 78 % des patients sous inclisiran contre 31 % des patients sous placebo.

Des valeurs constantes et statistiquement significatives ($p < 0,05$) de la variation en pourcentage du LDL-C entre la valeur initiale et le jour 510 et de la variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 ont été observées dans tous les sous-groupes, indépendamment des données démographiques à l'inclusion, des caractéristiques de la maladie à l'inclusion (incluant sexe, âge, indice de masse corporelle, origine ethnique et utilisation initiale de statine), des comorbidités et de la région géographique.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

ORION-9 était une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée de 18 mois, conduite chez 482 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe). Tous les patients étaient traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre traitement hypolipémiant, tel que l'ézétimibe, et nécessitaient une réduction supplémentaire du LDL-C. Le diagnostic d'HFHe a été fait par génotypage ou d'après des critères cliniques (« HF certaine » d'après les critères de Simon Broome ou de l'OMS/du *Dutch Lipid Network*).

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation en pourcentage du LDL-C entre la valeur initiale et le jour 510 comparé au placebo et la variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 pour estimer l'effet intégré sur le LDL-C dans le temps. Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la variation absolue du LDL-C entre la valeur initiale et le jour 510, la variation absolue du LDL-C ajustée sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540, et la variation en pourcentage entre la valeur initiale et le jour 510 des taux de PCSK9, de cholestérol total, d'Apo-B et de non-HDL-C. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient notamment la sensibilité individuelle à l'inclisiran et la proportion de patients atteignant les objectifs lipidiques globaux pour leur niveau de risque par rapport à une MCVAS.

L'âge moyen à l'inclusion était de 55 ans (compris entre 21 et 80 ans), 22 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 53 % étaient des femmes, 94 % étaient blancs, 3 % étaient noirs, 3 % étaient asiatiques et 3 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Le taux initial moyen de LDL-C était de 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Soixante-quatorze pour cent (74 %) étaient sous statines d'intensité élevée, 15 % étaient sous statines d'intensité moyenne et 10 % n'étaient pas sous statine. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients étaient traités par ézétimibe. Les statines les plus fréquemment administrées étaient l'atorvastatine et la rosuvastatine.

L'inclisiran a significativement réduit le LDL-C de 48 % (moyenne des pourcentages de réduction entre la valeur initiale et le jour 510) comparé au placebo (IC 95 % : -54 % ; -42 % ; p <0,0001) (Tableau 4).

L'inclisiran a également significativement réduit la variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540, de 44 % comparé au placebo (IC 95 % : -48 % ; -40 % ; p <0,0001). Les autres résultats figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4 Moyenne des pourcentages de réduction par rapport à la valeur initiale et différence versus placebo pour les paramètres lipidiques au jour 510 dans l'étude ORION-9

Groupe de traitement	LDL-C	Cholestérol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valeur initiale moyenne en mg/dl**	153	231	180	124	121
Jour 510 (moyenne des pourcentages de réduction par rapport à la valeur initiale)					
Placebo (n = 240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n = 242)	-40	-25	-35	-33	-13
Différence versus placebo (moyenne des MC) (IC 95 %)	-48 (-54 ; -42)	-32 (-36 ; -28)	-42 (-47 ; -37)	-36 (-40 ; -32)	-17 (-22 ; -12)
*Au jour 540 ; variation médiane en pourcentage des valeurs de Lp(a) ** Valeur initiale moyenne en nmol/l pour Lp (a)					

Au jour 510, 52,5 % des patients sous inclisiran présentant une MCVAS ont atteint leur objectif de LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) contre 1,4 % des patients sous placebo présentant une MCVAS, alors que dans le groupe de risque équivalent à celui d'une MCVAS, 66,9 % des patients sous inclisiran ont atteint leur objectif de LDL-C de <2,6 mmol/l (100 mg/dl) contre 8,9 % des patients sous placebo.

Des valeurs constantes et statistiquement significatives (p <0,05) de la variation en pourcentage du LDL-C entre la valeur initiale et le jour 510 et de la variation en pourcentage du LDL-C ajusté sur le temps par rapport à la valeur initiale entre le jour 90 et le jour 540 ont été observées dans tous les sous-groupes, indépendamment des données démographiques à l'inclusion, des caractéristiques de la maladie à l'inclusion (incluant sexe, âge, indice de masse corporelle, origine ethnique et utilisation initiale de statine), des comorbidités et de la région géographique.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'inclisiran dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration sous-cutanée unique, l'exposition systémique à l'inclisiran a augmenté de manière quasiment proportionnelle à la dose sur un intervalle allant de 24 mg à 756 mg. Au schéma posologique recommandé de 284 mg, les concentrations plasmatiques ont atteint un pic environ 4 heures après l'administration de la dose, avec une C_{max} moyenne de 509 ng/ml. Les concentrations ont atteint des niveaux indétectables dans les 48 heures suivant l'administration. La valeur moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps entre l'administration extrapolée et l'infini était de 7 980 ng*h/ml. Les résultats pharmacocinétiques après de multiples administrations sous-cutanées d'inclisiran étaient similaires à ceux observés après l'administration d'une dose unique.

Distribution

Aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes, l'inclisiran se lie, *in vitro*, à 87 % aux protéines. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 284 mg d'inclisiran à des adultes sains, le volume apparent de distribution est d'environ 500 litres. Sur la base des données non cliniques, il s'est avéré que l'inclisiran est fortement et sélectivement absorbé par le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol.

Biotransformation

L'inclisiran est principalement métabolisé par les nucléases en nucléotides inactifs plus courts de longueur variable. L'inclisiran n'est pas un substrat des transporteurs de médicaments courants et, bien qu'aucune étude *in vitro* n'ait été menée, il ne devrait pas être un substrat du cytochrome P450.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale de l'inclisiran est d'environ 9 heures et aucune accumulation n'est observée avec des administrations multiples. Seize pour cent (16 %) de l'inclisiran est éliminé par les reins.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'étude clinique de phase I, une augmentation de l'exposition à l'inclisiran quasiment proportionnelle à la dose a été observée après l'administration de doses sous-cutanées d'inclisiran allant de 24 mg à 756 mg. Aucune accumulation ni aucune modification temps-dépendante n'a été observée après l'administration sous-cutanée de multiples doses d'inclisiran.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans l'étude clinique de phase I, une dissociation a été observée entre les paramètres pharmacocinétiques de l'inclisiran et les effets pharmacodynamiques sur le LDL-C. La distribution sélective de l'inclisiran dans les hépatocytes, où il est incorporé dans le complexe RISC (en anglais « *RNA-induced silencing complex* »), se traduit par une longue durée d'action, au-delà de celle prédite d'après la demi-vie d'élimination plasmatique de 9 heures. Les effets maximaux de réduction du LDL-C ont été observés avec une dose de 284 mg, les doses plus élevées ne produisant pas d'effets plus importants.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique des données d'une étude spécifique de l'insuffisance rénale a montré une augmentation de la C_{max} de l'inclisiran d'un facteur d'environ 2,3, 2,0 et 3,3 et une augmentation de son ASC d'un facteur d'environ 1,6, 1,8 et 2,3 chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCr] de 60 ml/min à 89 ml/min), modérée (CLCr de 30 ml/min à 59 ml/min) et sévère (CLCr de 15 ml/min à 29 ml/min) par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Malgré l'augmentation transitoire des expositions plasmatiques sur 48 heures, la réduction du LDL-C était similaire dans tous les groupes de fonction rénale. D'après la modélisation pharmacodynamique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. D'après les évaluations de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de sécurité, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'effet de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique de l'inclisiran n'a pas été étudié. L'inclisiran étant éliminé par voie rénale, il ne faut pas réaliser d'hémodialyse pendant au moins 72 heures après l'administration de Leqvio.

Insuffisance hépatique

L'analyse pharmacocinétique des données d'une étude spécifique de l'insuffisance hépatique a montré une augmentation de la C_{max} de l'inclisiran d'un facteur d'environ 1,1 et 2,1 et une augmentation de son ASC d'un facteur d'environ 1,3 et 2,0 chez les patients atteints respectivement d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux patients avec une fonction hépatique normale. Malgré l'augmentation transitoire des expositions plasmatiques à l'inclisiran, les réductions du LDL-C étaient similaires entre les groupes de patients présentant une fonction hépatique normale et ceux atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, les taux initiaux de PCSK9 étaient nettement inférieurs et la réduction du LDL-C était plus faible que celle observée chez les patients avec une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). Leqvio n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Autres populations particulières

Une analyse pharmacodynamique de population a été conduite sur les données de 4 328 patients. L'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique et la clairance de la créatinine n'ont pas influencé de manière significative la pharmacodynamie de l'inclisiran. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients en fonction de ces caractéristiques démographiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le rat et le singe, les doses sans effet nocif observable (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) étaient les doses maximales administrées par voie sous-cutanée, qui ont engendré des expositions considérablement supérieures à l'exposition humaine maximale. Les observations microscopiques issues des études de toxicologie comprenaient la vacuolisation dans des hépatocytes de rats et des macrophages ganglionnaires de singes, et la présence de granules basophiles dans des hépatocytes de singes et des reins de rats et de singes. Ces observations n'étaient pas associées à des modifications des paramètres cliniques de laboratoire et ne sont pas considérées comme indésirables.

L'inclisiran ne s'est pas révélé carcinogène chez le rat Sprague-Dawley ni chez la souris TgRasH2 ayant reçu des doses d'inclisiran largement supérieures aux doses cliniques.

Aucun potentiel mutagène ni clastogène de l'inclisiran n'a été mis en évidence dans une batterie de tests, à savoir un test de mutagénicité sur bactéries, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des lymphocytes du sang périphérique humains et un test *in vivo* du micronoyau sur moelle osseuse de rat.

Les études sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de toxicité fœtale induite par l'inclisiran aux doses maximales administrées, lesquelles ont produit une exposition largement supérieure à l'exposition maximale chez l'Humain.

L'inclisiran n'a pas affecté la fertilité ni les performances de reproduction des rats mâles et femelles exposés à l'inclisiran avant et pendant la gestation. Les doses étaient associées à des expositions systémiques bien supérieures à l'exposition chez l'Humain aux doses cliniques.

De l'inclisiran a été retrouvé dans le lait de rates allaitantes ; aucune absorption systémique n'a cependant été mise en évidence chez les nouveau-nés allaités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,5 ml de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un joint de piston (caoutchouc bromobutyle revêtu de FluoroTec) avec une aiguille et un cache-aiguille rigide.

Conditionnement contenant une seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Leqvio doit être inspecté visuellement avant administration. La solution doit être limpide, incolore à jaune pâle et pratiquement exempte de particules. Si la solution contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1494/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

APO-CARE Pharma GmbH
Hauptstrasse 198
33647 Bielefeld
Nordrhein-Westfalen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lequio 284 mg solution injectable en seringue préremplie
inclisiran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient de l'inclisiran sodique équivalent à 284 mg d'inclisiran dans 1,5 ml de solution.
Chaque ml contient de l'inclisiran sodique équivalent à 189 mg d'inclisiran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et acide phosphorique concentré. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1494/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Leqvio 284 mg solution injectable en seringue préremplie
inclisiran
Voie sous-cutanée

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Leqvio 284 mg injection
inclisiran
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Leqvio 284 mg solution injectable en seringue préremplie inclisiran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Leqvio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Leqvio
3. Comment Leqvio est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Leqvio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Leqvio et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Leqvio et comment agit-il ?

Leqvio contient la substance active inclisiran. L'inclisiran diminue les taux de LDL-cholestérol (« mauvais » cholestérol), qui peut causer des problèmes cardiaques et de circulation sanguine lorsque les taux sont élevés.

L'inclisiran agit en interférant avec l'ARN (matériel génétique dans les cellules du corps) afin de limiter la production d'une protéine appelée PCSK9. Cette protéine peut augmenter le taux de LDL-cholestérol. En empêchant sa production l'inclisiran aide à diminuer vos taux de LDL-cholestérol.

Dans quels cas Leqvio est-il utilisé ?

Leqvio est utilisé en complément de votre régime hypocholestérolémiant si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie primaire, y compris hétérozygote familiale et non familiale, ou dyslipidémie mixte).

Leqvio est administré :

- en association avec une statine (un type de médicament traitant l'hypercholestérolémie), parfois associée à d'autres traitements abaissant le taux de cholestérol si la dose maximale de statine ne fonctionne pas suffisamment, ou
- seul ou en association avec d'autres médicaments abaissant le taux de cholestérol lorsque les statines n'ont pas l'effet attendu ou ne peuvent pas être utilisées.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Leqvio

Vous ne devez jamais recevoir Leqvio

- si vous êtes allergique à l'inclisiran ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Leqvio :

- si vous êtes sous dialyse
- si vous souffrez d'une maladie hépatique sévère
- si vous souffrez d'une maladie rénale sévère

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'existe pas de données concernant l'utilisation du médicament dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Leqvio

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

L'utilisation de Leqvio doit être évitée pendant la grossesse.

On ne sait pas encore si Leqvio passe dans le lait maternel humain. Votre médecin vous aidera à décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou commencer le traitement par Leqvio. Votre médecin examinera les avantages potentiels du traitement pour vous, par rapport aux avantages pour la santé et aux risques de l'allaitement pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Leqvio ne devrait pas avoir d'effet sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Leqvio contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Leqvio est-il administré

La dose recommandée de Leqvio est de 284 mg administrée par injection sous la peau (injection sous-cutanée). La dose suivante est administrée après 3 mois, suivie de doses supplémentaires tous les 6 mois.

Avant de commencer le traitement par Leqvio, vous devez suivre les règles hygiéno-diététiques pour abaisser votre taux de cholestérol et il est probable que vous soyez également sous statine. Vous devez poursuivre les règles hygiéno-diététiques pour abaisser votre taux de cholestérol et votre traitement par statine pendant toute la durée du traitement par Leqvio.

Leqvio doit être injecté sous la peau de l'abdomen ; les sites d'injection alternatifs incluent le haut du bras ou la cuisse. Leqvio vous sera administré par un médecin, un pharmacien ou un(e) infirmier/ère (professionnel de santé).

Si vous avez reçu plus de Leqvio que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère (professionnel de santé). Au cas où vous recevriez une dose trop élevée (surdosage) (risque quasi inexistant), le médecin ou un autre professionnel de santé vérifiera la présence d'effets indésirables.

Si vous manquez votre dose de Leqvio

Si vous avez manqué un rendez-vous pour votre injection de Leqvio, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère dès que vous le pouvez afin de programmer votre prochaine injection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réactions au site d'injection, telles que douleur, rougeur et éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Leqvio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Ne pas congeler.

Le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère vérifiera ce médicament et le jettera s'il contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère éliminera les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Leqvio

- La substance active est l'inclisiran. Chaque seringue préremplie contient de l'inclisiran sodique équivalent à 284 mg d'inclisiran dans 1,5 ml de solution. Chaque ml contient de l'inclisiran sodique équivalent à 189 mg d'inclisiran.
- Les autres composants sont : eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (voir rubrique 2 « Leqvio contient du sodium ») et acide phosphorique concentré.

Comment se présente Leqvio et contenu de l'emballage extérieur

Leqvio est une solution limpide, incolore à jaune pâle et pratiquement sans particules.

Chaque conditionnement contient une seringue préremplie à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

APO-CARE Pharma GmbH
Hauptstrasse 198
33647 Bielefeld
Nordrhein-Westfalen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Leqvio 284 mg solution injectable en seringue préremplie inclisiran

Les professionnels de santé doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit pour connaître les informations de prescription complètes.

Indication (voir rubrique 4.1 du RCP)

Leqvio est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée, ou
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Posologie (voir rubrique 4.2 du RCP)

La dose recommandée est de 284 mg d'inclisiran administrée en une seule injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois.

Oubli de dose

Si l'oubli remonte à moins de 3 mois, l'inclisiran doit être administré et les administrations doivent être poursuivies conformément au calendrier initial du patient.

Si l'oubli remonte à plus de 3 mois, un nouveau calendrier d'administration doit être mis en place : l'inclisiran doit être administré une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois.

En relais d'un traitement par anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9

L'inclisiran peut être administré immédiatement après la dernière dose d'un anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9. Pour maintenir la réduction du LDL-C, il est recommandé d'administrer l'inclisiran dans les 2 semaines suivant la dernière dose de l'anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9.

Populations particulières

Patients âgés (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). L'inclisiran doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Les données concernant l'administration d'inclisiran chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. L'inclisiran doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Voir rubrique 4.4 du RCP pour connaître les précautions à prendre en cas d'hémodialyse.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'inclisiran chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration (voir rubrique 4.2 du RCP)

Voie sous-cutanée.

L'inclisiran doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ; les sites d'injection alternatifs incluent le haut du bras et la cuisse. Le produit ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées.

Chaque dose de 284 mg est administrée en utilisant une seule seringue préremplie. Chaque seringue préremplie est à usage unique.

L'inclisiran doit être administré par un professionnel de santé.

Contre-indications (voir rubrique 4.3 du RCP)

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (voir rubrique 4.4 du RCP)

Hémodialyse

L'effet de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique de l'inclisiran n'a pas été étudié. Étant donné que l'inclisiran est éliminé par voie rénale, il ne faut pas réaliser d'hémodialyse pendant au moins 72 heures après l'administration d'inclisiran.

Conservation (voir rubrique 6.4 du RCP)

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Ne pas congeler.